Sono preferibili gli stent al sirolimus o quelli al placlitaxel?

Data 11 dicembre 2006
Categoria cardiovascolare

Risultati in parte contrastanti sugli stent medicati da due studi di tipo osservazionale

Nel primo studio , italiano, sono stati analizzati i dati di 1.676 pazienti consecutivi con lesioni coronariche "de novo", trattati con stent al sirolimus (n = 992) o al paclitaxel (n = 684). Tutti i pazienti facevano parte di un registro che comprendeva 13 ospedali. Sono stati valutati gli eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione del vaso interessato). Ad 1 anno gli stent al sirolimus erano associati, rispetto a quelli al paclitaxel, ad una riduzione degli eventi (9,2% vs 14,1%; P = 0,007) e delle rivascolarizzazioni (5,0% vs 10,0%; P = 0,0008). Dopo aggiustamento per vari fattori confondenti (variabili cliniche e angiografiche) gli stent eluenti sirolimus mostravano una riduzione del 44% degli eventi (HR 0,56%; IC95% 0,39-0,78) e del 55% delle rivascolarizzazioni del vaso trattato (HR 0,45%; IC95% 0,29-0,70). Gli autori concludono che nelle pratica clinica gli stent eluenti sirolimus migliorano i risultati clinici ad un anno rispetto a quelli eluenti paclitaxel.
Nel secondo studio , sempre di tipo osservazionale, è stato valutato se il calibro del vaso trattato sia importante quando si deve scegliere il tipo di stent medicato. La popolazione studiata era composta da 2.058 pazienti consecutivi trattati con i due tipi di stent. Essi sono stati suddivisi in terzili a seconda del calibro del vaso (< 2,41 mm, da 2,41 a 2,84 mm e > 2,84 mm): L'end-point primario era la rivascolarizzazione del vaso trattato, end point secondari erano la restenosi angiografica, la morte e l'infarto miocardico. Il calibro del vaso non influenzava l'end-point composto da morte e infarto. La percentuale di rivascolarizzazione, in un'analisi multivariata, risultò meno frequente con gli stent al sirolimus (8,6% vs 16,4%) nel gruppo che aveva il vaso con il diametro inferiore a 2,41 mm ma non negli altri casi. Gli autori concludono che gli stent al sirolimus funzionano meglio di quelli al paclitaxel se il vaso da trattare è piccolo ma non nei vasi di calibro maggiore.

Fonte:
1. Saia F et al. Clinical Outcomes for Sirolimus-Eluting Stents and Polymer-Coated Paclitaxel-Eluting Stents in Daily Practice. Results From a Large Multicenter Registry. J Am Coll Cardiol, 2006; 48:1312-1318,
2. Elezi S et al. Vessel Size and Outcome After Coronary Drug-Eluting Stent Placement. Results From a Large Cohort of Patients Treated With Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. J Am Coll Cardiol, 2006; 48:1304-1309

Commento di Renato Rossi

Potremmo chiamarla la storia infinita degli stent coronarici? Il numero degli studi che continuano ad essere pubblicati e i risultati in parte contrastanti rischiano di confondere anche gli esperti.
La recensione di questi ultimi due lavori ci offre l'occasione per cercare di fare il punto sulla questione, ammesso che sia possibile.
Ci sono due punti da chiarire:
- è preferibile usare stent standard oppure stent eluenti farmaci?
- sono preferibili gli stent al sirolimus o quelli al paclitaxel?
Del problema si è occupata anche la stampa non medica e in un articolo il New York Times ammettava che non è facile trovare il bandolo della matassa (
www.nytimes.com/2006/10/23/business/24stentcnd.html?ex=1162702800&en=51d6f47a13fbaa8d&ei=5070).

Meglio gli stent medicati o quelli standard?
Esamininamo in dettaglio il primo punto: gli stent medicati sono superiori a quelli standard? Sembrerebbe di si secondo alcuni studi , tuttavia una meta-analisi concludeva che se è vero che gli stent medicati riducono la restenosi angiografica e gli eventi cardiovascolati maggiori rispetto agli stent standard non ci sono per ora evidenze che essi impattino sulla mortalità totale e sull'infarto; sembrano sicuri nel breve e medio termine ma conclusioni definitive non sono per ora possibili e necessitano studi con follow-up più prolungato . In generale comunque la superiorità degli stent medicati rispetto agli stent standard era data per acquisita dopo che una seconda meta-analisi di 8 RCT, per un totale di 3.860 pazienti, aveva dimostrato che essi riducono gli interventi di rivascolarizzazione percutanea e di by-pass coronarico e tutti gli eventi clinici avversi maggiori e non sono associati ad un aumento del rischio di trombosi intrastent o di morte.
Recentemente risultati in parte conflittuali sono venuti dagli studi TYPHON e PASSION in cui sono stati paragonati stent medicati e stent standard in pazienti con infarto miocardico ad ST elevato (STEMI). Il TYPHON trial mostrava che gli stent al sirolimus sono più efficaci di quelli standard nel ridurre la necessità di reintervenire sul vaso trattato ma non ci sono differenze per quanto riguarda mortalità, reinfarto e trombosi dello stent. Nel PASSION trial vi era un trend a favore dello stent al paclitaxel ma la differenza non era statisticamente significativa. Due meta-analisi svizzere presentate al congresso mondiale di cardiologia di Barcellona (settembre 2006) hanno ulteriormente sparigliato le carte in tavola. Queste meta-analisi (di cui abbiamo già riferito in una pillola precedente: vedi
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2709) sono state realizzate su pool di pazienti arruolati in RCT sponsorizzati dalle aziende produttrici e suggeriscono che gli stent medicati di prima generazione, specialmemte quelli

al sirolimus, sono associati a peggiori esiti in termini di mortalità ed eventi cardiovascolari rispetto agli stent standard in metallo. I dati delle due meta-analisi presentate a Barcellona sono sorprendenti anche se precedentemente erano stati pubblicati i risultati derivanti dal registro PREMIER (Prospective Registry Evaluatring Myocardial Infarction: Events and Recovery) comprendente pazienti con infarto miocardico acuto a cui era stato posizionato uno stent medicato e che avevano dimostrato che è necessaria una doppia antiaggregazione protratta per almeno 12 mesi, pena un drammatico aumento delle riocclusioni per trombosi subacuta . I farmaci antiproliferativi rilasciati dallo stent infatti inibiscono la formazione di endotelio tra le maglie dello stent stesso per un periodo che dura circa 2 anni dopo l'impianto. Viene prodotto in tal modo un substrato protrombotico per cui è necessario ricorrere alla associazione aspirina + clopidogrel per periodi prolungati onde evitare il formarsi di una trombosi acuta dello stent. I risultati negativi delle due meta-analisi svizzere potrebbero in parte dipendere dal fatto che in alcuni studi non si è attuata una duplice antiaggregazione adeguata?
E ancora: è possibile selezionare i pazienti prima di decidere se è preferibile lo stento medicato o quello standard?
Secondo lo studio BASKET (http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2713
gli stent medicati sono superiori agli stent standard quando impiantati in un by-pass oppure in un vaso coronarico di piccole dimensioni mentre i benefici si perdono quando si usano nei vasi di calibro maggiore. In un altro studio longitudinale e con follow-up medio di quasi 20 mesi il tasso di trombosi tardiva degli stent ad eluizione (sirolimus e paclitaxel) risultò simile a quella dei non medicati ma il rischio era maggiore negli infartuati ed in coloro che sospendevano prematuramente la terapia antiaggregante. I predittori indipendenti di stenosi dello stent sono risultati quindi la prematura sospensione della terapia antiaggregante, il posizionamento primario dello stent nei soggetti con IMA e la durata totale della condizione di portatore di stent . Si può pertanto ipotizzare che sono soprattutto i pazienti con pregresso infarto quelli da sottoporre ad attenta selezione onde non impiantare stent costosi con pochi o nulli benefici rispetto a quelli non medicati?

Meglio il sirolimus o il paclitaxel?
Per quanto riguarda i due tipi di stent, secondo una meta-analisi di 6 RCT, gli stent al sirolimus avrebbero una percentuale di restenosi e di rivascolarizzazioni del vaso interessato minore rispetto agli stent al paclitaxel, ma gli altri esiti clinici (morte, infarto) sono simili tra i due dispositivi . Anche dallo studio REALITY risulta che non ci sono differenze fra stent al sirolimus e al paclitaxel per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari maggiori. In questo studio la frequenza di stenosi era simile tra i due tipi di stent. Questo potrebbe derivare dal disegno diverso dei vari studi e anche dalla diversa popolazione arruolata, tuttavia va sottolineato che sia nella metanalisi che nel REALITY Trial non c'erano differenze per quanto riguarda outcomes clinici importanti come i decessi e gli infarti. I due studi recensiti in questa pillola offrono un'ulteriore contributo alla delicata questione, tuttavia non permettono di arrivare a conclusioni sicure, intanto perchè sono di tipo osservazionale e in seconda istanza perchè sono in parte contrastanti: secondo lo studio di Saia sembrerebbero preferibili gli stent al sirolimus, secondo quello di Elezi questo sarebbe vero solo se il vaso da trattare è di piccolo calibro.

Comeconcludere?
La FDA, proprio in risposta ai dubbi circa la sicurezza degli stent medicati, ha annunciato che continuerà l'opera di monitoraggio in quanto non è ancora chiaro che cosa possa portare al piccolo ma significativo aumento di morte e infarto dopo 18-36 mesi dall'impianto di uno stent medicato, probabilmente da trombosi dello stent stesso. Un panel di esperti in futuro dovrà valutare la sicurezza di questi "devices". Per il momento l'agenzia ritiene che, qualora usati nelle indicazioni appropriate, i DES siano sicuri.
Le indicazioni approvate dalla FDA sono le seguenti:
- Stent al sirolimus: coronaropatia sintomatica dovuta a stenosi discreta de novo di lunghezza inferiore o uguale 30 mm e diametro superiore o uguale a 2,5 mm e inferiore o uguale a 3,5 mm
- Stent al paclitaxel: lesioni de novo di lunghezza inferiore o uguale a 28 mm in coronarie di diametro maggiore o uguale a 2,5 mm e inferiore o uguale a 3,75 mm .
Il problema può nascere anche dal fatto che spesso gli stent medicati vengono impiantati "off label", in vasi con stenosi più lunghe oppure di calibro superiore.
Saranno necessari ulteriori studi per chiarire in quali pazienti selezionati sia preferibile uno stent piuttosto che un altro, per il momento la materia sembra ancora in evoluzione e non si possono escludere sorprese.

Bibliografia
1. Schofer J et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; Oct 4; 362: 1093-1099
2. Moses J.W. et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. N Engl J Med 2003; Oct 2; 349: 1315-1323
3. Morice M-C et al. for the RAVEL Study Group. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. N Engl J Med 2006 Jun 6; 346:1773-1780
4. Stone G.W. et al., for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2004; Jan 15; 350:221-231
5. Stone GW et al. for the TAXUS Investigators. Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2005 Sept 14; 294:1215-1223.
6. Ardissino D et al for the SES-SMART Investigators. Sirolimus-Eluting vs Uncoated Stents for Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries. A Randomized Trial. JAMA. 2004 Dec 8; 292:2727-2734.
7. Park S-J et al. A Paclitaxel-Eluting Stent for the Prevention of Coronary Restenosis
N Engl J Med 2003 Apr 17; 348: 1537-45
8. Circulation 2005;112:2175-2183.

9. Babapulle MN et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents
Lancet 2004 Aug 14; 364: 583-91
10. Spaulding C et al. for the TYPHOON Investigators . Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction
N Engl J Med 2006 Sept 14; 355:1093-1104
11. Laarman GJ et al. Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention
N Engl J Med 2006 Sept 14; 355:1105-1113
12.Indolfi C et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis). American Journal of Cardiology, 2005;95(10):1146-1152.
13. Spertus JA et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 2006;113:2803-2809.
14. Kastrati A et al. Sirolimus-Eluting Stents vs Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2005 Aug 17; 294:819-825.
15. Morice M-C et al. for the REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Coronary Artery Lesions . The REALITY Trial: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006 Feb 22; 295:895-904.
16. FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. http://www.fda.gov/cdrh/news/091406.html. Accesso del 18 settembre2006.
17. Am J Cardiol. 2006 Aug 1;98(3):352-6